

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-55261

(P2003-55261A)

(43)公開日 平成15年2月26日 (2003.2.26)

(51)Int.Cl.⁷

A 61 K 45/06

31/221

31/4025

31/454

31/517

識別記号

F I

テ-マコ-ト(参考)

A 61 K 45/06

4 C 0 8 4

31/221

4 C 0 8 6

31/4025

4 C 2 0 6

31/454

31/517

審査請求 有 請求項の数22 O L 外国語出願 (全36頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2001-240717(P2001-240717)

(22)出願日

平成13年8月8日 (2001.8.8)

(71)出願人 397067152

ファイザー・プロダクツ・インク

アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市

イースタン・ポイント・ロード

(72)発明者 マイケル・グラント・ワイリー

イギリス国ケント シーティー13・9エヌ

ジェイ, サンドウィッヂ, ラムズゲート・

ロード, ファイザー・グローバル・リサー

チ・アンド・ディベロブメント

(74)代理人 100089705

弁理士 村本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 製剤組合せ

(57)【要約】

【課題】 製剤組合せを提供すること。

【解決手段】 本発明は、ヒトの良性前立腺過形成に関係した下部尿路症状の治療に適した製剤組合せであって、 α アドレナリン受容体アンタゴニストおよびムスカルリンアンタゴニストを含有する該組合せに関する。本発明の組合せは、中程度のまたは重症の下部尿路症状を治療するのに特に適している。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬剤として用いるための、ムスカリニアントゴニストと組合せた α_1 アドレナリン受容体アンタゴニスト。

【請求項2】 哺乳動物の良性前立腺過形成に関係した下部尿路症状の治療用薬剤の製造における、ムスカリニアントゴニストと組合せた α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストの使用。

【請求項3】 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストが非選択的である請求項1または2に記載の使用。

【請求項4】 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストが、 α_1 受容体に選択的である請求項1または2に記載の使用。

【請求項5】 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストが、4-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2-(5-メタノンスルホンアミド-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ビリジル)キナゾリン、ドキサゾシン、テトラゾシン、アバノキル、プラゾシンおよびインドラミン、およびそれらの薬学的に許容しうる塩より選択される請求項1または2に記載の使用。

【請求項6】 ムスカリニアントゴニストが非選択的である請求項1または2に記載の使用。

【請求項7】 ムスカリニアントゴニストが、M₃受容体に選択的である請求項1または2に記載の使用。

【請求項8】 ムスカリニアントゴニストが、ダリフェナシン、トルテロジンおよびオキシブチニン、およびそれらの薬学的に許容しうる塩より選択される請求項1または2に記載の使用。

【請求項9】 ムスカリニアントゴニストが、ダリフェナシンおよびその薬学的に許容しうる塩より選択される請求項1または2に記載の使用。

【請求項10】 組合せが、ドキサゾシンおよびダリフェナシン；または4-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2-(5-メタノンスルホンアミド-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ビリジル)キナゾリンおよびダリフェナシン；およびそれらの薬学的に許容しうる塩より選択される請求項1または2に記載の使用。

【請求項11】 哺乳動物の良性前立腺過形成に関係した下部尿路症状の治療における同時、個別または逐次的使用の組合せ製剤として用いるための、 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストを含有する第一の薬学的に許容しうる組成物およびムスカリニアントゴニストを含有する第二の薬学的に許容しうる組成物を含む製品。

【請求項12】 第一組成物中の α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストが非選択的である請求項1に記載の製品。

【請求項13】 第一組成物中の α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストが、 α_1 受容体に選択的である請求項1

1に記載の製品。

【請求項14】 第一組成物中の α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストが、4-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2-(5-メタノンスルホンアミド-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ビリジル)キナゾリン、ドキサゾシン、テトラゾシン、アバノキル、プラゾシンおよびインドラミン、およびそれらの薬学的に許容しうる塩より選択される請求項11に記載の製品。

【請求項15】 第二組成物中のムスカリニアントゴニストが非選択的である請求項11に記載の製品。

【請求項16】 第二組成物中のムスカリニアントゴニストが、M₃受容体に選択的である請求項11に記載の製品。

【請求項17】 第二組成物中のムスカリニアントゴニストが、ダリフェナシン、トルテロジンおよびオキシブチニン、およびそれらの薬学的に許容しうる塩より選択される請求項11に記載の製品。

【請求項18】 良性前立腺過形成に関係した下部尿路症状を治療する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストをムスカリニアントゴニストと組合せて別個に、同時にまたは逐次的に投与することを含む上記方法。

【請求項19】 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニスト、ムスカリニアントゴニストおよび薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物。

【請求項20】 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストが、請求項12、13または14のいずれかに定義の通りである請求項19に記載の組成物。

【請求項21】 ムスカリニアントゴニストが、請求項15、16または17のいずれかに定義の通りである請求項19に記載の組成物。

【請求項22】 ドキサゾシンおよびダリフェナシン；または4-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2-(5-メタノンスルホンアミド-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ビリジル)キナゾリンおよびダリフェナシン；およびそれらの薬学的に許容しうる塩より選択される組合せを含有する請求項19に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ヒトの良性前立腺過形成（BPH）に関係した下部尿路症状（LUTS）の治療に適した製剤組合せであって、 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストおよびムスカリニアントゴニストを含有する製剤組合せに関する。本発明の組合せは、中程度のまたは重症のLUTSを治療するのに特に適している。

【0002】

【従来の技術】BPHは、尿道の閉塞によっていろいろ

な程度の膀胱出口閉塞を引き起こす前立腺組織の結節拡大を特徴とする、老人にはほぼ一般的な進行性の状態である。その障害は、主な死亡原因ではないが、老人の病的状態の主要原因であり、様々な下部尿路症状に関係している。男性のLUTSには、特に、増加した排尿頻度、夜間頻尿、不充分な放尿流、および放尿開始の躊躇または遅延が含まれる。慢性のBPH結末には、膀胱平滑筋の肥大、代償不全膀胱および増加した尿路感染発生率が含まれる。膀胱出口閉塞をもたらす前立腺腫の具体的な生化学的、組織学的および薬理学的性状は、まだ知られていない。しかしながら、BPHの発症は、熟年男性集団にとって逃れられない現象であると考えられる。BPHは、一般的には、50歳を越えた男性で見られ、70歳を越えた男性の約70%で認められる。現在、米国において、BPHを治療する選択された方法は、 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストの投与および、より少ないが、通常は前立腺の経尿道切除（TURP）を行う外科手術である。BPHを治療する外科手術の限界には、老人の場合の手術法に関係した罹病率、閉塞性および刺激性の症状の存続または再発、更には、かなりの手術費用が含まれる。概して、 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストは、軽症のまたは中程度のLUTSの患者の治療にだけ用いられる。

【0003】LUTSは、肥大する前立腺によってもたらされる尿道抵抗の変化によると認識されており、尿の流出は制限され、膀胱内で二次的変化が生じる。過敏性膀胱としても知られる不安定膀胱収縮の特徴的なパターンは、しばしば、形態的BPHを有する男性で認められる。

【0004】LUTSは、多くの原因によることがあるが、交感神経系の異常に高い活性は、主な決定要素と考えられる。交感神経終末から放出される神経伝達物質であるノルアドレナリンは、尿道を取り囲む前立腺平滑筋を収縮し、尿道抵抗を増加させ、それによって尿流量を減少させる。

【0005】 α アドレナリン作用性受容体（本明細書において、以下、“ α アドレナリン受容体”または“ α 受容体”とも称される）は、身体中の末梢および中枢神経系および他の組織に位置する特異的タンパク質認識部位である。ノルアドレナリンのような神経伝達物質は、これら受容体への作用によって多数の生理学的過程を調節し、それによって細胞間の情報を伝達するまたは細胞に影響を与える、すなわち細胞内の生化学的過程に影響を与える。 α アドレナリン受容体へのノルアドレナリン活性を変えることができる多数の物質は、この40年間にわたって開発されてきている。 α アドレナリン受容体で活性な薬物は、アゴニストおよびアンタゴニストの二つの主要クラスに分類される。フェニレフリンおよびメトキサミンが例であるアゴニストは、内因性神経伝達物質アドレナリンおよびノルアドレナリンと同様に、受

容体系を活性化する。フェノキシベンザミンおよびブラジンが例であるアンタゴニストは、受容体を活性化しないが、内因性神経伝達物質の作用を阻止する。

【0006】 α_1 アドレナリン受容体および α_2 アドレナリン受容体を含めいろいろな α アドレナリン受容体種類が、長年にわたって発見されている。これら受容体種類は、現在、 α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} 、 α_{1H} 、 α_{1L} および α_{1N} を含めたサブタイプに更に細分されると考えられる。 α_1 アドレナリン受容体は、血管（動脈および静脈）および前立腺の平滑筋の収縮を媒介することが知られている。 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストは、高血圧症の治療に、より最近では、BPHの症状軽減のために、第一線の療法として広く用いられている（Kennyら、Expert Opin in Invest Drugs, 1995, 4, 915-923 を参照されたい）。

【0007】 α アドレナリン受容体アンタゴニストは、前立腺平滑筋の弛緩、尿道抵抗の減少および増加した尿流量をもたらすことによって閉塞を軽減することが知られている。これら変化の結果として、軽症～中程度のBPHの臨床症状を有する男性患者は、中程度の症状の改善を経験する。その効果の程度は、外科手術後に得られるよりもかなり少ない。

【0008】LUTSは、伝統的には、BPHに関係しているが、男性でも女性でも見出されうる。女性は、当然ながら、形態学的BPHを発症することはないが、やはり、不安定膀胱収縮のために苦しんでいることが注目される。臨床症状、特に、頻尿および尿意迫迫は、女性および男性で同様である。

【0009】膀胱興奮性は、神経伝達物質アセチルコリンを放出する副交感神経系の制御下にある。アセチルコリンは、抗ムスカリン受容体と称される膀胱内のタンパク質認識部位に作用して、膀胱の電気的興奮性および膀胱筋肉の集中を増加させる。不安定膀胱は、異常な興奮性または収縮性のために生じることが知られている。

【0010】ムスカリン受容体で活性な薬物は、アゴニストおよびアンタゴニストの二つの主なクラスに分類される。アゴニストは、内因性神経伝達物質アセチルコリンと同様に、受容体系を活性化する。ムスカリンアンタゴニスト（本明細書において、アトロビンおよびヒオスシンが例である“抗ムスカリン薬”と称される）は、受容体を活性化しないが、内因性神経伝達物質の作用を阻止する。 M_1 、 M_2 および M_3 を含めいろいろなムスカリン受容体種類が、長年にわたって発見されている。

【0011】抗ムスカリン物質は、切迫尿失禁を経験している女性の不安定または過敏性膀胱による症状の多くを軽減することが知られている。ヒヨスチアミンおよびドキサゾシンの組合せは、これら女性の症状を治療する場合に有効であることも判っている（S.Serelsら、Neurourology and Urodynamics, 1998, 17, 31-36 を参照さ

れたい）。しかしながら、通常の場合、BPHで誘発される男性の不安定膀胱収縮によるLUTSは、抗ムスカリノン薬を用いて治療されるべきではない。実際に、BPHを有する男性のLUTSの治療における抗ムスカリノン薬の使用は、カテーテル法または外科手術を必要とする尿停滞が起こりうるので禁忌である (M.Caine ら, Br. J.Urol., 1975, 47(2), 193-202 を参照されたい)。

【0012】

【発明が解決しようとする課題および課題を解決するための手段】本発明は、薬剤として用いるための、 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストおよびムスカリノンアンタゴニストの組合せに関する。特に、本発明は、哺乳動物の良性前立腺過形成に関係した下部尿路症状の治療用薬剤の製造における、ムスカリノンアンタゴニストと組合せた α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストの使用に関する。

【0013】本発明は、良性前立腺過形成に関係した下部尿路症状を治療する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストをムスカリノンアンタゴニストと組合せて別個に、同時にまたは逐次的に投与することを含む上記方法に関する。

【0014】本開示においても請求の範囲においても、 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストおよび／またはムスカリノンアンタゴニストの意味は、常に、このような物質の遊離型（例えば、遊離および／または塩基型）および薬学的に許容しうる塩、多形体、水和物、ケイ酸塩、立体異性体（例えば、ジアステレオ異性体および鏡像異性体）等全ても含めた活性型を全て含むと理解されるであろう。 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストかまたはムスカリノンアンタゴニストの活性代謝生成物は、いずれの形でも含まれる。

【0015】 α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストは、 α_1 アドレナリン受容体に選択的でありうるし、または非選択的であり、 α_1 および α_2 受容体両方でアンタゴニスト活性を示すことがありうる。 α_1 アドレナリン受容体に選択的なアンタゴニストが好適である。既知の α_1 アドレナリン受容体サブタイプ、 α_{1A} 、 α_{1E} 、 α_{1D} 、 α_{1H} 、 α_{1N} および α_{1L} の内、 α_{1L} アンタゴニストが特に好適である。

【0016】適当な α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストには、4-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2-(5-メタンスルホンアミド-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ビリジル)キナゾリン (WO98/30560号の実施例19に記載の)、アルフゾシン (alfuzosin)、インドラミン、マフトピジル (maftopidil)、タムスロシン (tamsulosin)、ドキサゾシン、テラゾシン (terazosin)、アバノキル (abanoquill) およびプラゾシン、およびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。好みしい α_1 アドレナリン受容体アンタゴニストには、4-アミノ-6, 7-

ジメトキシ-2-(5-メタンスルホンアミド-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ビリジル)キナゾリン、ドキサゾシン、テラゾシン、インドラミン、アバノキルおよびプラゾシン、およびそれらの薬学的に許容しうる塩（特に、ドキサゾシンメシラート、塩酸テラゾシン、アバノキルメシラートおよび塩酸プラゾシン）が含まれる。

【0017】 α_1 受容体に選択的であると報告されている更に別の α アドレナリン受容体アンタゴニストには、Recordati 15/2739、SNAP1069、SNAP5089、RS17053およびSL89. 0591 (Kenny ら, Expert Opin inInvest Drugs, 1995, 4;915-923) が含まれる。

【0018】適当な非選択的 α アドレナリン受容体アンタゴニストには、フェントラミン、テトラゾドン、ダビプラゾール (dipiprazole) およびフェノキシベンザミンが含まれる。

【0019】本発明において有用な α アドレナリン受容体アンタゴニストは、当該技術分野で既に知られているまたはその後発見されたものおよび／または今後発見されるおよび／または今後開発されるものの中から広く選択することができる。上に具体的に定義されたものに加えて、 α アンタゴニストおよびそれらの塩は、本明細書中にそれぞれ援用される米国特許第5, 599, 810号；同5, 340, 814号；同5, 508, 279号；同4, 755, 507号；同4, 188, 390号；同4, 026, 894号；同3, 511, 836号；同4, 315, 007号；同3, 527, 761号；同3, 997, 666号；同2, 503, 059号；同4, 703, 063号；同3, 381, 009号；同4, 252, 721号；および同2, 599, 000号を含めた特許文献に広く開示されている。

【0020】ある化合物の α アドレナリン受容体拮抗作用、したがって、本発明において用いるためのその適合性は、多数の慣用的な *in vitro* 検定を用いて決定することができる。適当な検定には、ウサギ大動脈を用いて α_1 アドレナリン受容体アンタゴニスト活性を測定する米国特許第5, 599, 810号に開示されたもの、およびウサギ大脑皮質を用いてアンタゴニスト活性を測定する米国特許第5, 340, 814号に開示されたものが含まれる。これら特許は両方とも、本明細書中に援用される。

【0021】ムスカリノンアンタゴニストは、 M_3 受容体に選択的でありうるし、または非選択的であり、 M_1 、 M_2 および M_3 で拮抗作用を示すことがありうる。 M_3 受容体に選択的なアンタゴニストが好適である。

【0022】適当な非選択的ムスカリノンアンタゴニストには、アトロピン、フルボキセート (fluvoxate)、ヒオスシン、オキシブチニン、トルテロジン (tolterodine)、プロパンテリン、プロピベリン (propiverine)、ト

ロスピウム (trospium) およびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0023】適当なM₃受容体選択的ムスカリーンアンタゴニストには、ダリフェナシン (darifenacin) およびその薬学的に許容しうる塩が含まれる。前述のムスカリーンアンタゴニストの内、ダリフェナシン、トルテロジンおよびオキシブチニン、およびそれらの薬学的に許容しうる塩、特に、クエン酸ダリフェナシンが特に好ましい。

【0024】本発明において有用なムスカリーンアンタゴニストは、当該技術分野で既に知られているまたはその後発見されたものおよび／または今後発見されるおよび／または今後開発されるものの中から広く選択することができる。上に具体的に定義されたものに加えて、ピロリジン抗ムスカリーンアンタゴニストは、本明細書中に援用されるEPA-0388054号を含めた特許文献に開示されている。

【0025】ある化合物のムスカリーンアンタゴニスト活性、したがって、本発明において用いるためのその適合性は、多数の慣用的な *in vitro* 検定を用いて決定することができる (Wallis および Napier, Life Sci 64:39 5-401;1997 を参照されたい)。

【0026】適当な組合せは、ムスカリーンアンタゴニストおよび非選択的αアドレナリン受容体アンタゴニストである。好ましい組合せは、選択的α₁アドレナリン受容体アンタゴニストとムスカリーンアンタゴニストおよびM₃受容体に選択的であるムスカリーンアンタゴニストと非選択的αアドレナリン受容体アンタゴニストである。

【0027】特に好ましい組合せは、M₃受容体サブタイプに選択的であるムスカリーンアンタゴニストおよび選択的α₁アドレナリン受容体アンタゴニストである。最も好ましいのは、任意のαアドレナリン受容体アンタゴニストとダリフェナシンとの組合せである。好ましい具体的な組合せには、ドキサゾシンおよびダリフェナシン；および4-アミノ-6, 7-ジメトキシー-2-(5-メタンスルホニアミド-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ビリジル)キナゾリンおよびダリフェナシン；およびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0028】双方の治療薬の投与は、単独で投与されるαアドレナリン受容体アンタゴニストの場合より大きい効果をもたらす。これは、治療効果をもたらすのに、より少ない量のαアドレナリン受容体アンタゴニストを投与させるという点で好都合である。もう一つの利点は、例えば、αアドレナリン受容体アンタゴニストの使用に適切に応答しない患者に、最大強度用量であると考えられる量で治療を行うことができるることである。

【0029】本発明の一つの態様により、哺乳動物の良性前立腺過形成に関係した下部尿路症状を治療する場合に、同時、個別または逐次的使用の組合せ製剤として用

いるための、αアドレナリン受容体アンタゴニストを含有する第一の薬学的に許容しうる組成物およびムスカリーンアンタゴニストを含有する第二の薬学的に許容しうる組成物を含む製品を提供する。

【0030】一つの実施態様において、第一組成物中のαアドレナリン受容体アンタゴニストは非選択的である。好ましくは、第一組成物中のαアドレナリン受容体アンタゴニストは、α₁受容体に選択的である。

【0031】より好ましくは、第一組成物中のα₁アドレナリン受容体アンタゴニストは、4-アミノ-6, 7-ジメトキシー-2-(5-メタンスルホニアミド-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ビリジル)キナゾリン、ドキサゾシン、テラゾシン、アバノキル、プラゾシンおよびインドラミン、およびそれらの薬学的に許容しうる塩より選択される。

【0032】第二組成物中のムスカリーンアンタゴニストは非選択的であってよい。好ましくは、第二組成物中のムスカリーンアンタゴニストは、ダリフェナシン、トルテロジンおよびオキシブチニン、およびそれらの薬学的に許容しうる塩より選択される。

【0033】より好ましくは、第二組成物中のムスカリーンアンタゴニストは、M₃受容体に選択的である。最も好ましくは、第二組成物中のムスカリーンアンタゴニストは、ダリフェナシンおよびその薬学的に許容しうる塩である。

【0034】本発明は、それぞれのアンタゴニストを別々にではあるが同じ治療処置プログラムまたは方式の一部として投与することを提供するが、時々は、異なった時点でのおよび異なる経路による各化合物の別々の投与が勧められると考えられる。したがって、2種類の成分は、必ずしもほぼ同時に投与される必要はない。一つの好ましい実施態様において、αアドレナリン受容体アンタゴニストは、ムスカリーンアンタゴニストの開始から数日前に、毎日かまたは“要求に応じて”与えられるであろう。もう一つの好ましい実施態様において、投与は、α₁アドレナリン受容体アンタゴニストのピークの薬動学的作用が、ムスカリーンアンタゴニストのピークの薬動学的作用に先行するように時間を定められる。別々に共投与される場合、両成分を経口剤形中で投与することも好適である。

【0035】その製品は、キットを含んでいてよい。そのキットは、分割ボトルまたは分割ホイルパケットのような、別々の組成物を入れるための容器を含んでいてよく、それぞれの区分に、α₁アドレナリン受容体アンタゴニストかまたはムスカリーンアンタゴニストを含む複数の剤形（例えば、錠剤）が入っている。

【0036】或いは、活性成分含有剤形を別々にするよりむしろ、そのキットは、個々の組成物を含む全用量をそれぞれ含有する個別の区分を含有してよい。この種類のキットの例は、一つ一つのブリスターそれに2種

類の錠剤が入っているプリスター・パックであり、一方の錠剤は α アドレナリン受容体アンタゴニストを含み、もう一方はムスカリントンアンタゴニストを含む。

【0037】典型的には、キットは、別々の成分の投与のための指示を含む。このような使用説明書は、(i) 成分が投与される剤形(例えば、経口および非経口)、(ii) 製品の成分部分が異なる投与間隔で投与される場合、または(iii) 処方する医師によって組合せの個々の成分の滴定が望まれる場合のような状況に当たると考えられる。

【0038】このようなキットの例は、いわゆるプリスター・パックである。プリスター・パックは、包装業界において周知であり、錠剤、カプセル剤等のような医薬単位剤形の包装に広く用いられている。プリスター・パックは、概して、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで覆われた比較的堅い材料のシートから成る。包装工程中に、プラスチックホイル中に凹部を形成させる。その凹部は、包装される錠剤またはカプセル剤の寸法および形状を有する。次に、錠剤またはカプセル剤をその凹部に入れ、比較的堅い材料のシートを、そのプラスチックホイルに対して、凹部がプラスチックホイルとシートとの間にある方向とは反対のホイル表面で密封する。好ましくは、シートの強さは、凹部へ指圧を加えることによってシート中の凹部の所に開口部を形成することによってそのプリスター・パックから錠剤またはカプセル剤を取り出すことができるようである。次に、1個または複数の錠剤またはカプセル剤をその開口部から取り出すことができる。

【0039】キットには、記憶を助けるものを与えるのが望ましいことがあり、例えば、錠剤またはカプセル剤の隣の番号が、そのように明記される錠剤またはカプセル剤を摂取すべき治療方式の日付に該当する番号の形で与えるのが望ましいことがある。このような記憶を助けるもののもう一つの例は、例えば、“第1週、月曜、火曜、等、第2週、月曜、火曜、等”等のように箱に印刷されたカレンダーである。記憶を助けるものの他のいろいろな種類は、容易に理解されるであろう。

“1日用量”は、ある一日に摂取すべき单一の錠剤若しくはカプセル剤または数個の丸剤若しくはカプセル剤でありうる。更に、第一化合物の1日用量は、1個の錠剤またはカプセル剤から成るが、第二化合物の1日用量は、数個の錠剤またはカプセル剤から成り、逆の場合も同じである。記憶を助けるものは、これを考慮すべきである。

【0040】 α アドレナリン受容体アンタゴニストおよびムスカリントンアンタゴニストは、単一組成物中に存在してよいということも、本発明の範囲内である。したがつて、本発明のもう一つの態様により、 α アドレナリン受容体アンタゴニスト、ムスカリントンアンタゴニストおよび薬学的に許容しうる担体を含有する医薬組成物を提供す

る。

【0041】適当な α アドレナリン受容体アンタゴニストには、非選択的であるものが含まれる。好ましくは、 α アドレナリン受容体アンタゴニストは、 α_1 受容体に選択的である。より好ましくは、 α アドレナリン受容体アンタゴニストは、4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(5-メタンスルホンアミド-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ピリジル)キナゾリン、ドキサゾシン、テラゾシン、アバノキル、プラゾシンおよびインドラミン、およびそれらの薬学的に許容しうる塩より選択される。

【0042】適当なムスカリントンアンタゴニストには、非選択的であるものが含まれる。好ましくは、ムスカリントンアンタゴニストは、ダリフェナシン、トルテロジンおよびオキシブチニン、およびそれらの薬学的に許容しうる塩より選択される。

【0043】より好ましくは、ムスカリントンアンタゴニストは、M₃受容体に選択的である。最も好ましくは、第二組成物中のムスカリントンアンタゴニストは、ダリフェナシンおよびその薬学的に許容しうる塩である。

【0044】最も好ましいのは、任意の α アドレナリン受容体アンタゴニストとダリフェナシンとの組合せを含有する組成物である。好ましい具体的な組合せには、ドキサゾシンおよびダリフェナシン；および4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(5-メタンスルホンアミド-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ピリジル)キナゾリンおよびダリフェナシン；およびそれらの薬学的に許容しうる塩が含まれる。

【0045】本発明の組成物は、一つの成分だけを含有するものおよび両方を含有するもの両方とも、局所、経口、非経口または直腸投与用に適当でありうる。それら組成物は、治療薬を速効性または徐放性にすることが可能でありうる。特に適当な遅効性または徐放性製剤は、WO97/09980号に開示されたものである。

【0046】本発明の化合物は、単独で投与することができるが、一般的には、予定の投与経路および標準的な医薬慣例に関して選択される適当な薬学的に許容しうる賦形剤、希釈剤または担体との混合物で投与されるであろう。

【0047】例えば、本発明の化合物は、速効性、遅効性、調節放出、徐放性、間断放出または制御放出の用途のために、着香剤または着色剤を含有してよい錠剤、カプセル剤、小卵剤(ovule)、エリキシル剤、液剤または懸濁剤の形で、経口、口腔内または舌下投与することができる。

【0048】このような錠剤は、微結晶性セルロース、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、第二リン酸カルシウムおよびグリシンのような賦形剤、デンプン(好ましくは、トウモロコシ、バレイショまたは

タビオカデンブン）、ナトリウムデンブングリコラート、クロスカルメロースナトリウムおよび若干の錯ケイ酸塩のような崩壊剤、およびポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロビルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロビルセルロース（HPC）、スクロース、ゼラチンおよびアラビアゴムのような造粒結合剤を含有してよい。更に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリルおよびタルクのような滑潤剤が含まれる。

【0049】錠剤は、標準法、例えば、直接圧縮または湿式若しくは乾式造粒法によって製造される。錠剤コアは、適当なオーバーコートでコーティングされてよい。同様の種類の固体組成物は、ゼラチンカプセル中の充填剤として用いてよい。これに関して好みしい賦形剤には、ラクトース、デングン、セルロース、乳糖または高分子量ポリエチレンジリコールが含まれる。水性懸濁剤および／またはエリキシル剤については、本発明の化合物を、種々の甘味剤または香料、着色剤または染料と、乳化剤および／または懸濁化剤と、そして水、エタノール、プロピレングリコールおよびグリセリン、およびそれらの組合せのような希釈剤と一緒にしてよい。

【0050】本発明の化合物は、非経口で、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、クモ膜下内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内または皮下に投与することができるし、または注入技術によって投与してよい。このような非経口投与に関して、それらは、他の物質、例えば、その溶液を血液と等張にさせる充分な塩類またはグルコースを含有してよい滅菌水性液剤の形で最もよく用いられる。それら水性液剤は、必要ならば、適当に緩衝化されるべきである（好みしくは、3～9のpHまで）。適当な非経口製剤の滅菌条件下での製造は、当業者に周知の標準的な製剤技術によって容易に行われる。

【0051】皮膚への局所使用に関して、本発明の化合物は、例えば、次の、鉛油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロビレン化合物、乳化ロウおよび水の1種類またはそれ以上との混合物中に懸濁したまたは溶解した活性化合物を含有する適当な軟膏剤として製剤化することができる。或いは、それらは、例えば、次の、鉛油、ソルビタンモノステアラート、ポリエチレンジリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリールアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水の1種類またはそれ以上の混合物中に懸濁したまたは溶解した適当なローション剤またはクリーム剤として製剤化することができる。

【0052】 α アドレナリン受容体アンタゴニストおよび／またはムスカリーンアンタゴニストは、シクロデキストリンと組み合わせて用いることもできる。シクロデキストリンは、薬物分子と一緒に包接および非包接複合体

を形成することが知られている。薬物—シクロデキストリン複合体の形成は、薬物分子の溶解性、溶解速度、生物学的利用能および／または安定性を変更することができる。薬物—シクロデキストリン複合体は、概して、大部分の剤形および投与経路に有用である。薬物との直接複合体形成に代わるものとして、シクロデキストリンは、補助添加剤として、例えば、担体、希釈剤または可溶化剤として用いることができる。 α -、 β -および γ -シクロデキストリンは、最も一般的に用いられ、適当な例は、WO-A-91/11172号、WO-A-94/02518号およびWO-A-98/55148号に記載されている。

【0053】他の医薬成分も、それらが α アドレナリン受容体アンタゴニスト／ムスカリーンアンタゴニスト組合せの作用を妨げないまたは悪影響を与えない限りは、本発明において有用な組合せの一部分として含まれてよいことがありうる。

【0054】投与される各成分の正確な用量は、当然ながら、処方される具体的な成分、治療される対象、LTTSの重症度、投与方式および処方する医師の判断によって異なるであろう。したがって、患者間変動のために、下記に与えられる投薬量は指針であり、医師が、男性または女性の患者に適切と考える処置を行うために化合物の用量を自分で調整してよい。望ましい治療の度合いを考える場合、医師は、患者の年齢及び他の疾患または状態（例えば、心臓血管病）の存在などのいろいろな要因を比較検討しなければならない。概して、ムスカリーンアンタゴニストは、0.5mg／日～200mg／日、好みしくは、10mg／日～125mg／日、より好みしくは、25mg／日～100mg／日の範囲内で投与されるであろう。 α アドレナリン受容体アンタゴニストは、概して、0.01mg／日～50mg／日、好みしくは、0.5mg／日～10mg／日の量で投与されるであろう。

【0055】ドキサゾシンは、組合せの場合、0.25mg／日～16mg／日、好みしくは、2mg／日～4mg／日の範囲内で投与されるであろう。トルテロジンは、0.2mg／日～2mg／日、好みしくは、0.5mg／日～1mg／日の範囲内で1日2回投与されるであろうし、ダリフェナシンは、0.5mg～5mgの範囲内で1日2回、好みしくは、1mgまたは2mg投与されるであろう。上に引用された重量は全て、化合物の遊離塩基としての重量を意味する。

【0056】ある一定量の活性成分を用いて種々の医薬組成物を製造する方法は知られているし、または本開示に照らして当業者に明らかであろう。医薬組成物を製造する方法の例については、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 第15版(1975)を参照されたい。

【0057】

【実施例】本発明を、次の非制限実施例によって更に詳しく説明する。

実施例1—速効性ドキサゾシン錠剤：

成分	%w/w
ドキサゾシンメシラート	4.05
微結晶性セルロース	125.28
ラクトース	66.67
ナトリウムデンブングリコラート	2.00
ステアリン酸マグネシウム	2.00
全量	200.00

ドキサゾシンメシラート、微結晶性セルロース、ラクトースおよびナトリウムデンブングリコラートと一緒にブレンドし、スクリーンを通過させた後、再度ブレンドした。そのブレンドを、ステアリン酸マグネシウムを用いて滑らかにし、錠剤成形機を用いて打錠した。次に、得られた錠剤にフィルムコーティングした。

実施例3—速効性ダリフェナシン／ドキサゾシン組合せ錠剤：

成分	%w/w
ドキサゾシンメシラート	4.05
臭化水素酸ダリフェナシン	2.976
微結晶性セルロース	125.28
ラクトース	63.694
ナトリウムデンブングリコラート	2.00
ステアリン酸マグネシウム	2.00
全量	200.00

ドキサゾシンメシラート、臭化水素酸ダリフェナシン、微結晶性セルロース、ラクトースおよびナトリウムデンブングリコラートと一緒にブレンドし、スクリーンを通過させた後、再度ブレンドした。そのブレンドを、ステアリン酸マグネシウムを用いて滑らかにし、錠剤成形機を用いて打錠した。次に、得られた錠剤にフィルムコーティングした。

実施例4—速効性ドキサゾシン／制御放出ダリフェナシン組合せ錠剤：

成分	%w/w
ドキサゾシンメシラート	4.05
微結晶性セルロース	125.28
ラクトース	66.67
ナトリウムデンブングリコラート	2.00
ステアリン酸マグネシウム	4.00
臭化水素酸ダリフェナシン	17.857
メチルヒドロキシプロビルセルロース	114.400
第二リン酸カルシウム	65.743
全量	400.000

ドキサゾシンメシラート、微結晶性セルロース、ラクトースおよびナトリウムデンブングリコラートと一緒にブレンドし、スクリーンを通過させた後、再度ブレンドした。そのブレンドを、ステアリン酸マグネシウムを用いて滑らかにした。

【0061】臭化水素酸ダリフェナシン、メチルヒドロキシプロビルセルロースおよび第二リン酸カルシウムと一緒にブレンドし、スクリーンを通過させた後、再度ブレンドした。そのブレンドを、ステアリン酸マグネシウムを用いて滑らかにした。

【0058】実施例2—速効性ダリフェナシン錠剤：

成分	%w/w
臭化水素酸ダリフェナシン	2.976
微結晶性セルロース	131.024
第二リン酸カルシウム	60.000
クロスカルメロースナトリウム	4.000
ステアリン酸マグネシウム	2.000
全量	200.000

臭化水素酸ダリフェナシン、微結晶性セルロース、ラクトースおよびナトリウムデンブングリコラートと一緒にブレンドし、スクリーンを通過させた後、再度ブレンドした。そのブレンドを、ステアリン酸マグネシウムを用いて滑らかにし、錠剤成形機を用いて打錠した。次に、得られた錠剤にフィルムコーティングした。

【0059】

実施例3—速効性ダリフェナシン／ドキサゾシン組合せ錠剤：

成分	%w/w
ドキサゾシンメシラート	4.05
臭化水素酸ダリフェナシン	2.976
微結晶性セルロース	125.28
ラクトース	63.694
ナトリウムデンブングリコラート	2.00
ステアリン酸マグネシウム	2.00
全量	200.00

アリン酸マグネシウムを用いて滑らかにし、錠剤成形機を用いて打錠した。次に、得られた錠剤にフィルムコーティングした。

【0060】

実施例4—速効性ドキサゾシン／制御放出ダリフェナシン組合せ錠剤：

成分	%w/w
ドキサゾシンメシラート	4.05
微結晶性セルロース	125.28
ラクトース	66.67
ナトリウムデンブングリコラート	2.00
ステアリン酸マグネシウム	4.00
臭化水素酸ダリフェナシン	17.857
メチルヒドロキシプロビルセルロース	114.400
第二リン酸カルシウム	65.743
全量	400.000

【0062】次に、それぞれのブレンドを、二層錠剤成形機で打錠した。次に、得られた錠剤にフィルムコーティングした。

実施例5—制御放出ダリフェナシン錠剤：

成分	%w/w
臭化水素酸ダリフェナシン	17.857
メチルヒドロキシプロビルセルロース	114.400
第二リン酸カルシウム	65.743
ステアリン酸マグネシウム	2.000
全量	200.000

臭化水素酸ダリフェナシン、メチルヒドロキシプロビルセルロースおよび第二リン酸カルシウムと一緒にブレンドし、スクリーンを通過させた後、再度ブレンドした。そのブレンドを、ステアリン酸マグネシウムを用いて滑らかにし、錠剤成形機を用いて打錠した。次に、得られた

試薬

・次のものを含む修正クレブス (Krebs) :

	カタログRef	最終分析濃度
9リットルの水		
1リットルのクレブス	シグマK-0507	
リンジャー (Ringer) 溶液		
CaCl ₂ 1M溶液 25ml		2.5 mM
コカイン 1ml の水中に 34mg	シグマC-5776	10 μM
コルチコステロン 1ml のDMSO中に 34mg	シグマC-2505	10 μM
イダゾキサン (Idazoxan) 1 mM溶液 5ml (200 μl ~ 40%乳酸、残りは水に溶解)	シグマI-6138	0.5 μM
プロプラノロール 1 mM溶液 10ml (200 μl ~ 40%乳酸、残りは水に溶解)	シグマP-0844	1 μM
・メトキサミン 水に溶解	シグマM-6524	
・KC1 4M / 水	Stores B20	120 mM
装置		
ペリスターポンプ付き 5ml 腹器浴		
エネルギー変換トランスペュサー (Force displacement transducers)		
ヒーター/サーモゲーティング		
DART/ADA(コンピューター化されたデータ取得ソフトウェアおよびデータ分析)		

雄ニュージーランドホワイトウサギから胸の大動脈を 2.5kg量り取り、使用の準備ができるまで28時間以内で4°Cのクレブスに保存した。選択したDART/ADAプログラムは、1つのコントロール、平均値、10秒持続読み、および平均のレスポンスタイプを有している。変換器は4グラムのフルスケールふれで測定される。大動脈は結合組織を取り除き、長さで~3mmに切断し、それからプローブで非常に優しく摩擦することにより皮膜組織をはぎ取る。その後、その長さの組織を、37°Cに維持された修正クレブスを含んでいる5ml腹器浴にマウントし、95%O₂と5%CO₂を通気した。その組織を~1.0g圧下に置き、~60分の間クレブス中に浸し、~3ml/分にて平衡化させ、15および45分後に必要な場合は圧を1gに調整する。メトキサミンの10⁻⁴Mのストック溶液(1×10⁻⁴Mの浴中濃度)を水で調製し、1:10稀釀液と同じ希釀液を使用して調製した。120mM KC1浴中濃度(つまり、4Mストック溶液の5ml浴中に150μl)の感受服用量をそれぞれの浴に加え、浴にそれ以上のクレブスが入らないようにする。最大のレスポンスに達した後(通常約8分)、ベースラインに戻るまで(~45分)、その組織を~3ml/分でクレブス中に浸した。メトキサミン

た錠剤にフィルムコーティングした。

【0063】生物学データ

ウサギ大動脈α₁アドレナリン受容体作用スクリーン

目的: メトキサミンにより誘導されるウサギ大動脈輪の収縮を阻害する化合物の能力を測定する

の浴中濃度1×10⁻⁷M~最高3×10⁻⁴Mの範囲で累積的服用レスポンス曲線を作成した。それぞれの服用にて、次の服用が加えられる(5~8分)前にその最大の効果を得ることができる。

浴へ浸す 記録、1×10⁻⁴Mメトキサミンを5μM添加、5分待つ

記録、1×10⁻⁴Mメトキサミンを10μM添加、5分待つ

記録、1×10⁻³Mメトキサミンを3.5μM添加、5分待つ

記録、1×10⁻³Mメトキサミンを10μM添加、5分待つ

記録、1×10⁻²Mメトキサミンを3.5μM添加、5分待つ

記録、1×10⁻²Mメトキサミンを10μM添加、5分待つ

記録、1×10⁻¹Mメトキサミンを3.5μM添加、5分待つ

記録、1×10⁻¹

Mメトキサミンを10μM添加、5分待つ

最大レスポンスに到達した場合、カーブを終了。

【0064】このカーブの完成においては、組織がベースラインに戻るまで、通常少なくとも1時間、組織を10分間ポンプ速度~10ml/minにて、その後3ml/minにてクレブス中に浸した。検討中の化合物は100%

DMSO中で1 mMのストック濃度に調製した。pK_B決定のための選択した濃度にDMSO中で調製し、そして1000倍の最終分析濃度の液5 μlを、ビヒクルコントロールとともにその組織に添加した。組織を60分間(散布ポンプOF F)、化合物またはビヒクルの序8在下に置いた。上に記述されるように、メトキサミンへのセカンドCDRCを最高3 × 10⁻³M(つまり、1 × 10⁻¹Mストック濃度の35%)まで作成した。データは、インビトロソフトウェアDART/ADAに取り込み、それはコントロールカーブの最大のレスポンスの%として読みを表現し、コントロールとテストの化合物服用レスポンス曲線を描き、そして各々のpD₂を計算する。結果はpK_Bとしてレポートされる。

【0065】例えれば、DR* = (化合物の服用量比率)/(コントロールの服用比率)

$$pK_B = \log(DR^* - 1) - \log(\text{アンタゴニスト濃度})$$

化合物4-アミノ-6、7ジメトキシ-2-(5-メタンスルホンアミド-1、2、3、4テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ピリジル)キナザリンは、上記の手順に従ってテストされ、8、6のpK_Bを持つことがわかった。

【0066】ムスカリノンM₃アンタゴニストの放射リガンド結合親和性

目的:ヒトのムスカリノンM₃レセプターへの化合物の親和性の決定。

ワーキング溶液

培養バッファー: 2M NaOHにて22°CでpH 7.5に調整した20 mM HEPESバッファー(シグマH-7523)

洗浄/ろ過バッファー: 2M NaOHにて4°CでpH 7.5調整した20 mM HEPESバッファー(シグマH-7523)。

5%ポリエチレンイミン(PEI)溶液: 50% (w/v) PEI(シグマP-3143)水溶液を蒸留水にて1:10 (w/v) 希釈。

フィルタ浸液: 0.5%のPEI (w/v) を含む20 mM HEPESバッファー、pH 7.5 (4°C)

放射リガンド: N-メチル-[³H]-スコポラミンメチルクロライド([³H]-NMS)(NEN Life Science Products NET-636 比放射能70~80 Ci/mmol)を培養バッファー中に希釈し、2~4 nM(分析では0.2~0.4 nM)のワーキング濃度とした。

【0067】非特異的結合(NSB)

非特異性の結合は、培養バッファー(1 μMの分析濃度)中で10 μMアトロビンのワーキング溶液を使用して明確にした。

【0068】膜調製

ヒトM₃レセプターを発現しているCHOセルの膜ホモジネート(Protein and Cell Sciencesによって個別の冷凍セルペレットとして供給された)を、解凍し以下のように調製した。氷冷洗浄バッファー(30個の大プラスコに各10 ml)をセルペレットに加え、ポリトロン(Polytron)ホモジナイザー(最大速度にて30~60秒間)を使用してホモジナイズした。ホモジネートは2~6°Cで20分間48000gにて遠心した。得られた上澄みは廃棄し、ペレットを再懸濁し、再度同様に遠心した。最終ペレットを培養バッファー(10個の大プラスコに各5 ml)に再懸濁し、等分して使用するまで-75°C~-85°Cの間で貯蔵した。そのうちの1つは、シグママイクロタイヤープロテインアッセイキットを使用して、蛋白質濃度を測定するために使用した。

【0069】分析作業と沪過

最終分析ボリュームは500 μl。全結合を明確にするためのチューブ中の分析混合液は、[³H]-NMSを50 μl、分析バッファー50 μl、膜レセプター調製液400 μlからなる。非特異的結合または化合物の存在下での結合を定義するチューブでは、バッファーを50 μlのアトロビン(1 μM最終分析濃度)あるいは化合物にそれぞれ置換した。その反応は膜レセプター調製物の添加によって開始され、振動プレートにて室温で2時間培養した。

【0070】最適蛋白質濃度を決定するためにデザインされた分析では、膜レセプタタンパク質を、培養バッファー中に0.5、0.25および0.05 mg/mlの濃度に希釈した。トータルおよび非特異的結合をそれぞれのタンパク質濃度で測定した。

【0071】飽和分析では、トータルおよび非特異的結合を0.1 nM~10 nMの範囲で12の放射リガンド濃度にて決定したが、この範囲は飽和が達成されなければ高くしうる。

【0072】競合結合分析では、化合物は適当な溶媒中に1 mMに調製した。1 mM保存液1 ml(2 mlポリスチレンチューブ中)を、パッカードマルチプローブ(Packard Multiprobe) 204 DTに入れた。後の希釈はすべて水中で行った。

【0073】すべての分析は、ブランデルセルハーベスター(Brandel Cell Harvester)を使用して、(フィルタ浸液中に少なくとも30分間4°Cにてあらかじめ浸しておいた)ガラス繊維フィルターマットでの迅速真空沪過によって終了した。フィルターはそれから3度氷冷沪過バッファーで洗浄した。

【0074】サンプルカウント

フィルターは電子レンジの中出力にて各フィルター当たり2分間乾燥し、メルチレックス(Meltilex) B固体発光シートとともにプラスチックバッグに入れシールした。発光体は、メルチレックス(Meltilex)ヒートシー

ラーにてフィルター上で溶かし、フィルターをカセットに入れ、トリチウムプロトコルを使用して Wallac 1205 BS 液体シンチレーションカウンターにてカウントした。

【0075】飽和実験では、フィルターを 3~4 mL のシンチレーション溶液 (Wallac, Starscint) を含む 5 mL シンチレーションバイアルに移し、トリチウムプロトコルを使用して Wallac 1217 カウンターにてカウントした。

【0076】データ解析

飽和分析において、 K_D および B_{max} 値は、Graph Pad Prism のカーブフィッティングプログラムを使用して得た。競合実験では、各化合物を 4 回(少なくとも異なった 2 日にて 4 重量) テストした。IC₅₀ 値およびヒル (Hill) 曲線は、ECAD A (ファイザー、インハウスプログラム) または Graph Pad Prism のカーブフィッティングプログラムを使用して得た。Ki 値は、Cheng-Prusoff 式を使用して導いた。

【0077】 K_D 、 B_{max} 、および IC₅₀ 値の少なくとも 4 測定により決定され、データは表中に平均 ± SEM として要約している。

化合物調製

化合物は、200 μl DMSO 中に溶解し、蒸留水にて 1 mM とした。更なる希釈は蒸留水にて行った。

【0078】分析濃度

すべての化合物は 0.3 nM ~ 10 μM の範囲で試験した。すべての標準も同様の範囲にて試験したが、アトロビンは 0.03 nM ~ 1 μM の範囲で試験した。

【0079】分析体積

最終分析体積は 500 μl であり、50 μl [³H]-NM S、50 μl (合計) のテスト化合物または NSB またはバッファー、400 μl 膜ホモジネートからなる。

【0080】ビヒクル蒸留水

化合物ダリフェナシンは上述の方法にて試験し、8 測定で 9.12 ± 0.08 の pKi を有することが分かった。

【0081】 α アドレナリン受容体アンタゴニストおよびムスカリーンアンタゴニストの組合せの個々の成分は、尿道圧および/または膀胱機能が測定される、麻酔されたビーグル犬モデル (Kenny ら, Urol. 44, 52-57 (1994) を参照されたい) においてインビボで試験することができる。

【0082】 α アドレナリン受容体アンタゴニストおよびムスカリーンアンタゴニストの組合せは、ヒトにおいて臨床的に、典型的には経口によって試験することができる。それぞれの成分を個々に、男性患者集団にいろいろな時点での投与するが、それぞれの成分は、患者の満足を評価する International Prostate Symptom Score (I-PSS) 質問表 (Barry ら, J.Urol. 1992, 148, 1549-1563 を参照されたい) と一緒にして投与される。それぞれの成分を個々に投与することとは、一つの成分を投与後、最初の成分の流失に適当な時間を考慮した後、次の成分を後で投与することを意味する。個々に投与される各成分の流失時間後、それら成分を、両方の成分が薬動学的に協同するように、好ましくは、両方の物質の充分に有効な薬物血漿レベルが得られるように共投与する。共投与は、上述の I-PSS 質問表によって評価され、それによって、共投与の作用とそれぞれの単独投与の作用を比較する基準が与えられる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.7
A 61 P 13/08

F I
A 61 P 13/08

テマコード (参考)

F ターム(参考) 4C084 AA19 AA20 MA02 MA35 MA52
NA14 ZA811
4C086 AA01 AA02 BC05 BC21 BC46
GA02 GA06 GA12 MA02 MA35
MA52 NA14 ZA81
4C206 AA01 AA02 DB21 FA17 KA01
MA02 MA55 MA72 NA14 ZA81

【外國語明細書】

1 Title of Invention PHARMACEUTICAL COMBINATIONS
 2 Claims

1. An alpha-adrenoceptor antagonist in combination with a muscarinic antagonist for use as a medicament.
2. The use of an alpha-adrenoceptor antagonist in combination with a muscarinic antagonist in the manufacture of a medicament for treating the lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in mammals.
3. The use as claimed in claims 1 and 2 where the alpha-adrenoceptor antagonist is non-selective.
4. The use as claimed in claims 1 and 2 where the alpha-adrenoceptor antagonist is selective for the α_1 receptor.
5. The use as claimed in claims 1 and 2 where the alpha-adrenoceptor antagonist is selected from 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline, doxazosin, tetrazosin, abanquil, prazosin and indoramin and pharmaceutically acceptable salts thereof.
6. The use as claimed in claims 1 and 2 where the muscarinic antagonist is non-selective.
7. The use as claimed in claims 1 and 2 where the muscarinic antagonist is selective for M_3 receptors.
8. The use as claimed in claims 1 and 2 where the muscarinic antagonist is selected from darifenacin, toterodine and oxybutynin and pharmaceutically acceptable salts thereof.
9. The use as claimed in claims 1 and 2 where the muscarinic antagonist is selected from darifenacin and pharmaceutically acceptable salts thereof.
10. The use as claimed in claims 1 and 2 where the combination is selected from: doxazosin and darifenacin; or 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline and darifenacin; and pharmaceutically acceptable salts thereof.
11. A product comprising a first pharmaceutically acceptable composition containing an alpha-adrenoceptor antagonist and a second

pharmaceutically acceptable composition containing a muscarinic antagonist for use as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in treating the lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in mammals.

12. A product as claimed in Claim 11 where the alpha-adrenoceptor antagonist in the first composition is non-selective.
13. A product as claimed in Claim 11 where the alpha-adrenoceptor antagonist in the first composition is selective for α_1 receptors.
14. A product as claimed in Claim 11 where the alpha₁-adrenoceptor antagonist in the first composition is selected from 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline, doxazosin, tetrazosin, abanoquil, prazosin and indoramin and pharmaceutically acceptable salts thereof.
15. A product as claimed in Claim 11 where the muscarinic antagonist in the second composition is non-selective.
16. A product as claimed in Claim 11 where the muscarinic antagonist in the second composition is selective for M₃ receptors.
17. A product as claimed in Claim 11 where the muscarinic antagonist in the second composition is selected from darifenacin, tolterodine and oxybutynin and pharmaceutically acceptable salts thereof.
18. A method of treating the lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia, comprising administering to a subject in need thereof, separately, simultaneously or sequentially, an effective amount of an alpha-adrenoceptor antagonist in combination with a muscarinic antagonist.
19. A pharmaceutical composition comprising an alpha-adrenoceptor antagonist, a muscarinic antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier.
20. A composition as claimed in Claim 19 wherein the alpha-adrenoceptor antagonist is as defined in any of Claims 12, 13 or 14.
21. A composition as claimed in Claim 19 wherein the muscarinic antagonist is as defined in any of Claims 15, 16 or 17.
22. A composition as claimed in Claim 19 containing a combination selected from: doxazosin and darifenacin; or

(14) #2003-55261 (P2003-552P JL

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline and daifenacin, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3 Detailed Description of Invention

This invention relates to pharmaceutical combinations suitable for treating the lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) in men, which combinations contain an alpha-adrenoceptor antagonist and a muscarinic antagonist. The combinations of the invention are particularly suitable for treating moderate or severe LUTS.

BPH is a progressive, nearly universal condition in ageing men characterised by a nodular enlargement of prostatic tissue resulting, through obstruction of the urethra, in variable degrees of bladder outlet obstruction. The disorder is not a major cause of death, but it is a leading cause of morbidity in elderly men and is associated with a variety of lower urinary tract symptoms. LUTS in males include, *inter alia*, increased frequency of urination, nocturia, a poor urine stream and hesitancy or delay in starting the urine flow. Chronic consequences of BPH can include hypertrophy of bladder smooth muscle, a decompensated bladder and an increased incidence of urinary tract infection. The specific biochemical, histological and pharmacological properties of the prostate adenoma leading to the bladder outlet obstruction are not yet known. However, the development of BPH is considered to be an inescapable phenomenon for the ageing male population. BPH is commonly seen in men over the age of 50 and is observed in approximately 70% of males over the age of 70. Currently, in the United States, the method of choice for treating BPH is the administration of alpha-adrenoceptor antagonists and, to a lesser extent, surgery, usually involving transurethral resection of the prostate (TURP). The limitations of surgery for treating BPH include the morbidity associated with an operative procedure in elderly men, persistence or recurrence of obstructive and irritative symptoms, as well as the significant cost of surgery. In general, alpha₁-adrenoceptor antagonists are used only in the treatment of patients with mild or moderate LUTS.

LUTS are recognised as arising from changes in urethral resistance induced by the enlarging prostate; the outflow of urine is restricted and secondary changes are induced in the bladder. A characteristic pattern of unstable bladder

contractions, also known as irritable bladder, is often observed in men with morphological BPH.

Although LUTS can arise from many causes, abnormally high activity in the sympathetic nervous system is considered a prime determinant. Noradrenaline, a neurotransmitter released from sympathetic nerve terminals, contracts the prostatic smooth muscle that surrounds the urethra, increases urethral resistance and thereby reduces uroflow.

Alpha-adrenergic receptors (herein also referred to as "alpha-adrenoceptors" or as "alpha-receptors") are specific protein recognition sites located in the peripheral and central nervous systems and other tissues throughout the body. Neurotransmitters, such as noradrenaline, control many physiological processes via an action on these receptors and thereby transmit information between cells or influence cells or influence biochemical processes within the cell. Many agents capable of modifying noradrenaline activity on alpha-adrenoceptors have been developed over the last 40 years. Drugs active at alpha-adrenoceptors can be broken down into two major classes, agonists and antagonists. Agonists, of which phenylephrine and methoxamine are examples, activate the receptor system in the same way as the endogenous neurotransmitters, adrenaline and noradrenaline. Antagonists, of which phenoxybenzamine and prazosin are examples, do not activate the receptor, but block the actions of the endogenous neurotransmitters.

Different alpha-adrenoceptor types have been discovered over the years including alpha₁-adrenoceptors and alpha₂-adrenoceptors. These receptor types are now considered to be subdivided further into subtypes including alpha_{1A}, _{1B}, _{1D}, _{1H}, _{1L} and _{1N}. Alpha₁-adrenoceptors are known to mediate the contraction of vascular (arterial and venous) and prostatic smooth muscle. Alpha₁-adrenoceptor antagonists have been widely used as first line therapy for the treatment of hypertension and, more recently, for the symptomatic relief of BPH (see Kenny *et al.* Expert Opin in Invest Drugs, 1995, 4, 915-923).

Alpha-adrenoceptor antagonists are known to relieve the obstruction by causing relaxation of the prostate smooth muscle, a decrease in urethral resistance and increased uroflow. As a result of these changes, male patients with the clinical symptoms of mild-moderate BPH experience a moderate improvement in symptoms. The magnitude of the effect is considerably less than that achieved after surgery.

LUTS, although traditionally associated with BPH, can be found in both men and women. It is noted that women, although they of course do not develop morphological BPH, also suffer due to unstable bladder contractions. The clinical symptoms, particularly frequency and urgency, are similar in women and men.

Bladder excitability is under control of the parasympathetic nervous system that releases the neurotransmitter acetylcholine. Acetylcholine acts on protein recognition sites in the bladder called antimuscarinic receptors, producing an increase in electrical excitability of the bladder and contraction of bladder muscle. Unstable bladder is known to arise due to abnormal excitability or contractility.

Drugs active at muscarinic receptors can be broken into two major classes, agonists and antagonists. Agonists activate the receptor system in the same way as the endogenous neurotransmitter acetylcholine. Muscarinic antagonists (herein referred to "antimuscarinics", of which atropine and hyoscine are examples) do not activate the receptor, but block the actions of the endogenous transmitter. Different muscarinic receptor types have been discovered over the years including M₁, M₂ and M₃.

Antimuscarinic agents are known to relieve many of the symptoms arising from unstable or irritable bladder in women experiencing urinary urge incontinence. The combination of Hyoscyamine and Doxazosin has also been found to be efficacious in treating these symptoms in women (see S. Serels *et al.*, *Neurology and Urodynamics*, 1998, 17, 31-36). However, in normal circumstances, the LUTS arising from BPH-induced unstable bladder contractions in men, should not be treated with antimuscarinics. Indeed the use

of antimuscarinics in the treatment of LUTS in men with BPH is contraindicated as urinary retention, requiring catheterisation or surgery, may result (see M. Caine et al, Br. J. Urol. 1975, 47(2), 193-202)

This invention teaches the combination of an alpha-adrenoceptor antagonist and a muscarinic antagonist for use as a medicament. In particular, it teaches the use of an alpha-adrenoceptor antagonist in combination with a muscarinic antagonist in the manufacture of a medicament for treating the lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in mammals.

The invention also teaches a method of treating the lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia, comprising administering to a subject in need thereof, separately, simultaneously or sequentially, an effective amount of an alpha-adrenoceptor antagonist in combination with a muscarinic antagonist.

Reference to an alpha-adrenoceptor antagonist and/or to a muscarinic antagonist, both in this disclosure and the appended claims, shall at all times be understood to include all active forms of such agents, including the free form thereof (e.g. the free and/or base form) and also all pharmaceutically acceptable salts, polymorphs, hydrates, silicates, stereo-isomers, (e.g. diastereoisomers and enantiomers) and so forth. Active metabolites of either the alpha-adrenoceptor antagonist or the muscarinic antagonist, in any form, are also included.

The alpha-adrenoceptor antagonist can be selective for alpha₁-adrenoceptors or it can be non-selective, exhibiting antagonist activity at both the alpha₁ and alpha₂ receptors. Antagonists selective for the alpha₁-adrenoceptor are preferred. In the context of the known alpha₁-adrenoceptor subtypes, 1A, 1B, 1D, 1H, 1N and 1L, alpha_{1L} antagonists are especially preferred.

Suitable alpha₁-adrenoceptor antagonists include 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline (as described in example 19 of WO98/30560), alfuzosin, indoramin, mafstopidil, tamsulosin, doxazosin, terazosin, abanoquil, and prazosin and pharmaceutically

7

acceptable salts thereof. Preferred alpha₁-adrenoceptor antagonists include 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline, doxazosin, terazosin, indoramin, abanoquil, and prazosin, and the pharmaceutically acceptable salts thereof (especially doxazosin mesylate, terazosin hydrochloride, abanoquil mesylate and prazosin hydrochloride).

Further alpha-adrenoceptor antagonists which are reported to be selective for the alpha₁ receptor include: Recordati 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS 17053 and SL 89:0591 (Kenny *et al* Expert Opin in Invest Drugs 1995 4; 915-923).

Suitable non-selective alpha-adrenoceptor antagonists include phentolamine, trazodone, dapiprazole and phenoxybenzamine.

The alpha-adrenoceptor antagonists useful in this invention may be widely chosen from among those already known to the art or subsequently discovered and/or hereafter discovered and/or hereafter developed. In addition to those specifically identified above, alpha-antagonists and salts thereof have been widely disclosed in the patent literature, including US patents 5,599,810; 5,340,814; 5,508,279; 4,755,507; 4,188,390; 4,026,894; 3,511,836; 4,315,007; 3,527,761; 3,997,666; 2,503,059; 4,703,063; 3,381,009; 4,252,721 and 2,599,000, each of which is incorporated herein by reference.

The alpha-adrenoceptor antagonism of a compound, and therefore its suitability for use in the present invention, can be determined using a number of conventional assays *in vitro*. Suitable assays include those disclosed in U.S. patent 5,599,810 which uses rabbit aorta to determine alpha-adrenoceptor antagonist activity and U.S. 5,340,814 which employ rat brain cortex to determine antagonist activity. Both of these patents are incorporated herein by reference.

The muscarinic antagonist can be selective for M₃ receptors or it can be non-selective, exhibiting antagonism at M₁, M₂ and M₃. Antagonists selective for the M₃ receptor are preferred.

Suitable non-selective muscarinic antagonists include atropine, fluvoxate, hyoscine, oxybutynin, tolterodine, propantheline, propiverine, trospium and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Suitable M₃ receptor selective muscarinic antagonists include darifenacin and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Of the foregoing muscarinic antagonists, darifenacin, tolterodine and oxybutynin and pharmaceutically acceptable salts thereof are especially preferred, particularly darifenacin citrate.

The muscarinic antagonists useful in this invention may be widely chosen from among those already known to the art or subsequently discovered and/or hereafter discovered and/or hereafter developed. In addition to those specifically identified above, pyrrolidine antimuscarinic antagonists have been disclosed in the patent literature, including EPA-0388054 that is incorporated herein by reference.

The muscarinic antagonist activity of a compound, and therefore its suitability for use in the present invention, can be determined using a number of conventional assays *in vitro* (see Wallis and Napier, *Life Sci* 64: 395-401: 1997).

A suitable combination is a muscarinic antagonist and a non-selective alpha-adrenoceptor antagonist.

Preferred combinations are a muscarinic antagonist with a selective alpha₁-adrenoceptor antagonist and a non-selective alpha-antagonist with a muscarinic antagonist that is selective for the M₃ receptor.

A particularly preferred combination is a selective alpha₁-adrenoceptor antagonist and a muscarinic antagonist that is selective for the M₃ receptor subtype.

Most preferred is the combination of any alpha-adrenoceptor antagonist with darifenacin. Preferred specific combinations include:

doxazosin and darifenacin; and
4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline and darifenacin; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Administering both therapeutic agents produces an effect that is greater than that of the alpha-adrenoceptor antagonist administered alone. This is advantageous in that it allows for a smaller amount of the alpha-adrenoceptor antagonist to be administered to provide a therapeutic effect. A further advantage is that therapy can be effected for patients who, for example, do not respond adequately to the use of the alpha-adrenoceptor antagonist at what would be considered a maximal strength dose.

According to one aspect of the present invention, there is provided a product comprising a first pharmaceutically acceptable composition containing an alpha-adrenoceptor antagonist and a second pharmaceutically acceptable composition containing a muscarinic antagonist for use as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in treating the lower urinary tract symptoms associated with benign hyperplasia in mammals.

In one embodiment, the alpha-adrenoceptor antagonist in the first composition is non-selective.

Preferably the alpha-adrenoceptor antagonist in the first composition is selective for α_1 receptors.

More preferably the alpha-adrenoceptor antagonist in the first composition is selected from 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline, doxazosin, tiazosin, abanoquil, prazosin and indoramin and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The muscarinic antagonist in the second composition may be non-selective.

Preferably the muscarinic antagonist in the second composition is selected from darifenacin, tolterodine and oxybutynin and pharmaceutically acceptable salts thereof.

More preferably the muscarinic antagonist in the second composition is selective for M₃ receptors.

Most preferably the muscarinic antagonist in the second composition is darifenacin and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention provides for the administering of each of the antagonists separately but as part of the same therapeutic treatment program or regimen, and it is contemplated that separate administration of each compound, at different times and by different routes, will sometimes be recommended. Thus the two components need not necessarily be administered at essentially the same time. In one preferred embodiment the alpha-adrenoceptor antagonist will be given several days prior to initiation of the muscarinic antagonist either daily or "on demand". In another preferred embodiment, administration is timed so that the peak pharmacokinetic effect of the alpha₁-adrenoceptor antagonist precedes the peak pharmacokinetic effect of the muscarinic antagonist. If co-administered separately, it is also preferred that both components be administered in an oral dosage form.

The product may comprise a kit. The kit may comprise a container for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet, wherein each compartment contains a plurality of dosage forms (e.g., tablets) comprising either the alpha₁-adrenoceptor antagonist or the muscarinic antagonist.

Alternatively, rather than separating the active ingredient-containing dosage forms, the kit may contain separate compartments each of which contains a whole dosage which comprises separate compositions. An example of this type of kit is a blister pack wherein each individual blister contains two tablets, one tablet comprising the alpha-adrenoceptor antagonist, the other comprising the muscarinic antagonist.

//

Typically the kit comprises directions for the administration of the separate components. Such instructions would cover situations such as:

- i) the dosage form in which the components are administered (e.g. oral and parenteral),
- ii) when the component parts of the product are administered at different dosage intervals, or
- iii) when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms such as tablets, capsules, and the like. Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably, the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. Tablet(s) or capsule(s) can then be removed via said opening.

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen during which the tablets or capsules so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the car, e.g. as follows "First Week, Monday, Tuesday, ...etc... Second Week, Monday, Tuesday,...", etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several pills or capsules to be taken on a given day. Also a daily dose of the first compound can consist of one tablet or capsule while a daily dose of the second compound can

consist of several tablets or capsules and vice versa. The memory aid should reflect this.

It is also within the scope of the present invention that both the alpha-adrenoceptor antagonist and the muscarinic antagonist may be present in a single composition. Thus according to a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical composition containing an alpha-adrenoceptor antagonist, a muscarinic antagonist and a pharmaceutically acceptable carrier.

Suitable alpha-adrenoceptor antagonists include those that are non-selective. Preferably the alpha-adrenoceptor antagonist is selective for the α_1 receptor. More preferably the alpha-adrenoceptor antagonist is selected from 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline, doxazosin, tetrazosin, abanoquill, prazosin and indoramin and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Suitable muscarinic antagonists include those that are non-selective. Preferably the muscarinic antagonist is selected from darifenacin, tolterodine and oxybutynin and pharmaceutically acceptable salts thereof.

More preferably the muscarinic antagonist is selective for M_3 receptors. Most preferably the muscarinic antagonist in the second composition is darifenacin and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Most preferred is a composition containing a combination of any alpha-adrenoceptor antagonist with darifenacin. Preferred specific combinations include:
doxazosin and darifenacin; and
4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline and darifenacin; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The compositions of the present invention, both those that contain only one component and those that contain both, may be suitable for topical, oral, parenteral or rectal administration. The compositions may be capable of providing immediate or sustained release of the therapeutic agent. Particularly suitable delayed or sustained release formulations are those disclosed in WO97/09980.

The compounds of the invention can be administered alone but will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient, diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

For example, the compounds of the invention can be administered orally, buccally or sublingually in the form of tablets, capsules, ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, pulsed- or controlled-release applications.

Such tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate and glycine, disintegrants such as starch (preferably corn, potato or tapioca starch), sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

The tablets are manufactured by a standard process, for example, direct compression or a wet or dry granulation process. The tablet cores may be coated with appropriate overcoats.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, the compounds of the invention may be combined

with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

The compounds of the invention can also be administered parenterally, for example, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally, intrasternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously, or they may be administered by infusion techniques. For such parenteral administration they are best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art.

For application topically to the skin, the compounds of the invention can be formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, they can be formulated as a suitable lotion or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

The alpha-adrenoceptor antagonist and / or the muscarinic antagonist may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta- and

gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

Other pharmaceutical components may also be optionally included as part of the combinations useful in this invention so long as they do not interfere or adversely affect the effects of the alpha-adrenoceptor antagonist/muscarinic antagonist combination.

The exact dose of each component administered will, of course, differ depending on the specific components prescribed, on the subject being treated, on the severity of the LUTS, on the manner of administration and on the judgement of the prescribing physician. Thus, because of patient-to-patient variability, the dosages given below are a guideline and the physician may adjust doses of the compounds to achieve the treatment that the physician considers appropriate for the patient, male or female. In considering the degree of treatment desired, the physician must balance a variety of factors such as the age of the patient and the presence of other diseases or conditions (e.g. cardiovascular disease). In general, the muscarinic antagonist will be administered in a range of from 0.5 to 200mg per day, preferably 10 to 125mg per day, more preferably 25mg to 100mg per day. The alpha-adrenoceptor antagonist will generally be administered in an amount of from 0.01 mg to 50mg per day, preferably from 0.5 to 10 mg per day.

Doxazosin, when in combination, will be administered in the range 0.25mg to 16mg per day, preferably 2mg to 4mg per day. Tolterodine will be administered twice a day in the range 0.2mg to 2 mg per day, preferably from 0.5mg to 1mg per day and darifenacin will be administered in the range 0.5mg to 5mg twice a day, preferably 1mg or 2mg. All weights quoted above refer to the weight of the compounds as the free base.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known; or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples of methods of preparing pharmaceutical compositions, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

The invention is further illustrated by the following, non-limiting examples.

Example 1 - Immediate release doxazosin tablet:

Ingredient	%w/w
Doxazosin Mesylate	4.05
Microcrystalline Cellulose	125.28
Lactose	66.67
Sodium Starch Glycolate	2.00
Magnesium stearate	2.00
Total weight	200.00

The doxazosin mesylate, microcrystalline cellulose, lactose and sodium starch glycolate were blended together, passed through a screen, then blended again. The blend was lubricated with magnesium stearate and compressed using a tablet press. The resulting tablet was then given a film coating.

Example 2 - Immediate release darifenacin tablet:

Ingredient	%w/w
Darifenacin hydrobromide	2.976
Microcrystalline Cellulose	131.024
Calcium phosphate dibasic	60.000
Croscarmellose sodium	4.000
Magnesium stearate	2.000
Total weight	200.000

The darifenacin hydrobromide, microcrystalline cellulose, lactose and sodium starch glycolate were blended together, passed through a screen, then blended again. The blend was lubricated with magnesium stearate and compressed using a tablet press. The resulting tablet was then given a film coating.

Example 3 - Combination immediate release darifenacin/doxazosin tablet:

Ingredient	%w/w
Doxazosin Mesylate	4.05
Darifenacin hydrobromide	2.976
Microcrystalline Cellulose	125.28
Lactose	63.694
Sodium Starch Glycolate	2.00

Magnesium stearate	2.00
Total weight	200.00

The doxazosin mesylate, darifenacin hydrobromide, microcrystalline cellulose, lactose and sodium starch glycollate were blended together, passed through a screen, then blended again. The blend was lubricated with magnesium stearate and compressed using a tablet press. The resulting tablet was then given a film coating.

Example 4 - Combination immediate release doxazosin /controlled release darifenacin tablet:

Ingredient	%w/w
Doxazosin Mesylate	4.05
Microcrystalline Cellulose	125.28
Lactose	66.67
Sodium Starch Glycollate	2.00
Magnesium stearate	4.00
Darifenacin hydrobromide	17.857
Methylhydroxypropyl cellulose	114.400
Calcium phosphate dibasic	65.743

Total weight	400.000
--------------	---------

The doxazosin mesylate, microcrystalline cellulose, lactose and sodium starch glycollate were blended together, passed through a screen, then blended again. The blend was then lubricated with magnesium stearate.

The darifenacin hydrobromide, methylhydroxypropyl cellulose and calcium phosphate dibasic were blended together, passed through a screen, then blended again. The blend was then lubricated with magnesium stearate.

The individual blends were then compressed on a bi-layer tablet press. The resulting tablet was then given a film coating.

Example 5 - Controlled release darifenacin tablet:

Ingredient	%w/w
Darifenacin hydrobromide	17.857
Methylhydroxypropyl cellulose	114.400

Calcium phosphate dibasic	65.743
Magnesium stearate	2.000
Total weight	200.000

The darifenacin hydrobromide, methylhydroxypropyl cellulose and calcium phosphate dibasic were blended together, passed through a screen, then blended again. The blend was lubricated with magnesium stearate and compressed using a tablet press. The resulting tablet was then given a film coating.

Biological Data

Rabbit Aorta alpha₁ adrenoceptor functional screen

Objective: To measure the ability of a compound to inhibit methoxamine induced contractions of rabbit aortic rings.

Reagents

- Modified Krebs containing:

		Catalogue Ref	Final	Assay
			Conc.	
9 litres water				
1 litre Krebs		Sigma K-0507		
Ringer Solution				
CaCl ₂	25ml of 1M solution		2.5mM	
Cocaine	34mg in 1ml H ₂ O	Sigma C-5776	10µM	
Corticosterone	34mg in 1ml DMSO	Sigma C-2505	10µM	
Idazoxan	5ml of 1mM solution (Dissolve in 200µl ~40% lactic acid, rest H ₂ O)	Sigma I-6138	0.5µM	
Propranolol	10ml of 1mM solution (Dissolve in 200µl ~40% lactic acid, rest H ₂ O)	Sigma P-0844	1µM	
• Methoxamine	Dissolve in H ₂ O	Sigma M-6524		
• KCl	4M in H ₂ O	Stores B20	120mM	

Equipment

5ml organ baths with peristaltic pump system
 Force displacement transducers
 Heater/circulator
 DART/ADA (Computerised data acquisition software and data analysis)

The thoracic aortas are removed from Male New Zealand White rabbits weighing 2.5Kg, and placed in Krebs at 4°C until ready for use, not more than 28 hours later. The selected DART/ADA programme has 1 control reading, averaged, a read duration of 10 seconds, and a response type of average. The transducers are calibrated to 4 grams full-scale deflection. The aortas are cleaned of connective tissue, cut to ~3mm in length then denuded of epithelium by rubbing very gently with a probe. The lengths of tissue are then mounted in the 5ml organ baths, which contain the modified Krebs maintained at 37°C, aerated with 95%O₂ and 5% CO₂. The tissues are placed under ~1.0g tension, and are perfused with Krebs for ~60 minutes at ~3ml/minute to equilibrate, adjusting the tension to 1g if necessary after 15 and 45 minutes. A 10⁻⁴M stock solution (1x10⁻⁴M bath conc.) of methoxamine is made in water, and 1:10 dilutions made using the same diluent. A sensitising dose of 120nM KCl bath concentration (i.e. 150µl in the 5ml bath of a 4M stock solution) is added to each bath, ensuring no more Krebs enters the bath. After the maximum response has been reached (usually about 8 minutes), the tissues are perfused with Krebs at ~3ml/min until the return of the baseline (~45mins). A cumulative dose response curve is constructed, bath concentrations of methoxamine being 1x10⁻⁷M to a maximum of 3x10⁻⁴M. Each dose is allowed to exert its maximum effect before the next dose is added (5-8 mins).

perfusion to bath off record, add 5µl of 1x10⁻⁴M Methoxamine, wait 5 minutes
 record, add 10µl of 1x10⁻⁴M Methoxamine, wait 5 minutes
 record, add 3.5µl of 1x10⁻³M Methoxamine, wait 5 minutes
 record, add 10µl of 1x10⁻³M Methoxamine, wait 5 minutes
 record, add 3.5µl of 1x10⁻²M Methoxamine, wait 5 minutes
 record, add 10µl of 1x10⁻²M Methoxamine, wait 5 minutes

record, add 3.5ul of 1x10-1M Methoxamine, wait 5 minutes
 record, add 10ul of 1x10-1 M Methoxamine wait 5 minutes
 end curve if max response has been reached.

On completion of this curve, the tissues are perfused with Krebs at pump speed ~10ml/min for 10 minutes and then at 3ml/min until the tissues return to baseline, usually at least 1 hour. The compound under investigation is made up to a stock concentration of 1mM in 100% DMSO. The chosen concentrations for a pK_B determination is then made up in DMSO, and 5μl of 1000X final assay concentration added in duplicate to the tissues, with a vehicle control. The tissues are left in the presence of compound or vehicle for 60 minutes (perfusion pump off). A second CDRC to methoxamine is constructed as described above, up to a maximum of 3x10⁻³M.(ie. 35μl, then 100μl of 1x10⁻⁴M stock conc). The data is captured on DART/ADA *in-vitro* software, which expresses the readings as a % of the maximum response of the control curve, draws control and test compound dose response curves, and calculates a pD₂ for each. The results are reported as pK_B.

eg. DR* = (dose ratio compound)/(dose ratio control)
 $pK_B = \log(DR^* - 1) - \log(\text{Antagonist concentration})$

The compound 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl)quinazoline was tested in accordance with the above procedure and found to have a pK_B of 8.6.

Radioligand binding affinity of muscarinic M₃ antagonists

Objective: To determine the affinity of a compound for the human muscarinic M₃ receptor.

Working Solutions

Incubation buffer: 20 mM HEPES buffer (Sigma H-7523) adjusted to pH 7.5 at 22°C with 2 M NaOH.

21

Wash/filtration buffer: 20 mM HEPES buffer (Sigma H-7523) adjusted to pH 7.5 at 4°C with 2 M NaOH.

5% Polyethylenimine Solution (PEI): 50% (w/v) PEI (Sigma P-3143) aqueous solution is diluted 1:10 (w/v) with distilled water.

Filter soak: 20 mM HEPES buffer, pH 7.5 at 4°C containing 0.5% PEI (w/v)

Radioligand: N-methyl-[³H]-scopolamine methyl chloride ([³H]-NMS) (NEN Life Science Products NET-636 – specific activity 70-80 Ci/mmol) diluted in incubation buffer to a working concentration of 2-4 nM (giving 0.2-0.4 nM in the assay).

Non-specific binding (NSB)

Non-specific binding is defined using a working solution of 10 µM atropine in incubation buffer (giving an assay concentration of 1 µM).

Membrane Preparation

Membrane homogenates of CHO cells expressing the human M₃ receptor (supplied as separate frozen cell pellets by Protein and Cell Sciences) are thawed and prepared as follows. Ice-cold wash buffer (10 ml per 30 jumbo flasks) is added to the pellet of cells and homogenised using a Polytron homogeniser (max speed for 30-60 seconds). The homogenate is centrifuged at 48,000g for 20 minutes at 2-6°C. The resultant supernatant is discarded and the pellet resuspended and centrifuged as before. Final pellets are resuspended in incubation buffer (5 ml per 10 jumbo flasks), aliquoted and stored between -75 to -85°C until use. One aliquot is removed for determination of protein concentration using a Sigma microlitre protein assay kit.

Assay Assembly and Filtration

Final assay volume is 500 µl. In tubes defining 'total' binding the assay mixture consists of 50 µl of [³H]-NMS, 50 µl of assay buffer and 400 µl of membrane receptor preparation. In tubes defining non-specific binding or binding in the presence of compound the buffer is replaced by 50 µl of atropine (1 µM final assay concentration) or compound respectively. The reaction is initiated by

addition of membrane receptor preparation and incubated at room temperature on a shaking plate for 2 hours.

For assays designed to determine optimum protein concentration, membrane receptor protein is diluted in Incubation buffer to 0.5, 0.25 and 0.05 mg/ml. Total and non-specific binding is measured for each protein concentration.

For saturation assays, total and non-specific binding is determined over a range of 12 radioligand concentrations from 0.1nM to 10 nM, but this range may be increased if saturation is not achieved.

For competitive binding assays, compounds are made up to 1 mM in appropriate solvent. A 1 ml aliquot of 1 mM stock solution (in 2 ml polystyrene tubes) is placed on the Packard Multiprobe 204DT. All subsequent dilutions are in water.

All assays are terminated by rapid vacuum filtration using a Brandel Cell Harvester through glass fibre filters (presoaked for at least 30 minutes in filter soaking solution at 4°C). The filters are then given three washes with ice-cold filtration buffer.

Sample Counting

The filters are dried in a microwave oven, 2 minutes per filter on medium power, and sealed in a plastic bag with a sheet of Melillex B solid scintillant. The scintillant is melted onto the filter with a Melillex heat sealer and filters are then placed into cassettes and counted on a Wallac 1205 BS liquid scintillation counter using a tritium protocol.

For saturation experiments, filters are transferred to a 5 ml scintillation vial containing 3-4 ml of scintillation fluid (Wallac, Starscint) and counted in a Wallac 1217 counter using a tritium protocol.

Data Analysis

For saturation analysis the K_D and B_{max} values are generated using the curve fitting programs within GraphPad® Prism. For competition experiments, each

compound is tested 4 times (4 individual weights on at least 2 separate days). IC₅₀ values and Hill slopes are generated using the curve fitting program within ECADA (Pfizer in-house program) or GraphPad Prism. Ki values are then derived using the Cheng-Prusoff equation.

At least 4 measurements of K_d, B_{max} and IC₅₀ values are determined and the data summarised in a table as mean ± SEM.

Compound Preparation

Compounds are dissolved in 200 µl DMSO and then made up to 1 mM in distilled water. Subsequent dilutions are made in distilled water.

Assay Concentrations

All compounds are tested over the range 0.3 nM - 10 µM. All standards are tested over the same range except for atropine which is tested over the range 0.03 nM - 1 µM.

Assay Volumes

Final assay volume is 500 µl, consisting of:
50 µl [³H]-NMS,
50 µl of test compound or NSB or buffer (totals),
400 µl membrane homogenate.

Vehicle

Distilled water

The compound darifenacin was tested according to the above procedure and found to have a pKi of 9.12 ± 0.08 (8 measurements)

The individual components of a combination of an alpha-adrenoceptor antagonist and a muscarinic antagonist can be tested *in vivo* in an anaesthetised beagle dog model (see Kenny et al., Urol. 44, 52-57 (1994) in which urethral pressure and/or bladder function are measured.

24

The combination of an alpha-adrenoceptor antagonist and a muscarinic antagonist can be tested clinically, typically orally, in humans. Each component is administered singly at different times to a population of male patients, each component being administered in conjunction with the International Prostate Symptom Score (IPSS) questionnaire (see Barry *et al.*, J. Urol. 1992, 148, 1549-1563) which evaluated patient satisfaction. By administering each component singly, it is meant that one component is administered, followed at a later time by the second component after having allowed an appropriate time for washout of the first component. After the washout period for each component administered singly, the components are co-administered in a manner such that both components co-operate pharmacokinetically, preferably such that fully effective drug plasma levels of both agents will be obtained. Co-administration is evaluated according to IPSS questionnaires mentioned above, thereby providing a basis for comparison of the effects of co-administration with that for each single administration.